

## 各種肝・胆道疾患における胆汁中グルコ糖酸の量的変動に関する研究

著者	高澤 節雄
号	493
発行年	1968
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/18557">http://hdl.handle.net/10097/18557</a>

氏 名 ( 本 籍 )                      たか                      ざわ                      せつ                      を  
高                      澤                      節                      雄

学 位 の 種 類                      医                      学                      博                      士

学 位 記 番 号                      医    第    4    9    3    号

学位授与年月日                      昭 和    4    3    年    3    月    4    日

学位授与の要件                      学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴                      昭和 3 6 年 3 月  
東京慈恵会医科大学卒業

学 位 論 文 題 目                      各種肝・胆道疾患における胆汁中グルコ糖酸  
の量的変動に関する研究

( 主 査 )

論文審査委員 教授 榎                      哲 夫 教授 山 形 徹 一

教授 菊 地 吾 郎

# 論文内容要旨

## 研究目的

胆石の成因に関しては、古来多くの説があるが、概らは各種胆石中、ビリルビン石灰石の生成に関し、胆汁中ビリルビン・グルクロナイドを水解する細菌性 $\beta$ -グルクロナーゼ(以下 $\beta$ -G)が、重要な役割を演じていることを述べた。一方教室松代は、本酵素の最も強力かつ特異的阻害物質として知られていたグルコ糖酸-1, 4-ラク톤を、正常胆汁中に証明し、さらに山口らは、正常胆汁中で本物質をグルコ糖酸として定量することに成功した。しかし他の胆石症例胆汁などの病的胆汁中のグルコ糖酸量に関しては不明のまゝであつた。そこで著者は、胃潰瘍および胃癌例を対照とし、胆石症を中心とした各種肝・胆道疾患の胆嚢胆汁中グルコ糖酸量、 $\beta$ -G活性および総ビリルビン量の変動につき検索した。

## 実験材料および実験方法

実験材料は開腹時無菌的に穿刺して得た胆嚢胆汁を用いた。検索症例は72例で、そのうちわけは、対照例24例、コレステリン系結石例(以下「コ」系石)30例、ビリルビン石灰石(以下「ビ」石灰石)6例、黒色胆石3例、溶血性黄疸2例、他に無石良性胆道疾患3例、悪性閉塞性黄疸例4例である。なお「コ」系石群は、ビリルビン量 $60\text{mg/dl}$ 以上の群17例を第1群、主として白色胆汁を呈した13例を第2群とした。全症例につき細菌培養をおこない、グルコ糖酸の定量は、山口らの方法により、 $\beta$ -G活性の測定は、佐藤の方法によつた。総ビリルビンの定量は、Evelyn Malloy法によつた。

## 実験結果

実験成績については、細菌培養では、「ビ」石灰石群は全例に大腸菌感染を認めた。グルコ糖酸量については、対照群では、平均 $200.7 \pm 140.5\ \mu\text{g/ml}$ で、有石群より高値を示した。

「コ」系石第1群では、平均 $78.1 \pm 39.4\ \mu\text{g/ml}$ で対照群の $1/2$ 以下であつた。「コ」系石第2群では、平均 $22.1 \pm 19.5\ \mu\text{g/ml}$ で対照群の $1/10$ であつた。「ビ」石灰石群6群では、平均 $40.0 \pm 5.28\ \mu\text{g/ml}$ であつた。一方対照群の $\beta$ -G活性は、胃潰瘍群15例中5例は活性が認められず、「コ」系石群、「ビ」石灰石群に比し、最も低活性であつた。「コ」系石群では、pH 4.6で高活性を示し、「ビ」石灰石群では、pH 6.8で高活性を示した。胆汁の濃度を示す一つの指標として測定した総ビリルビン量では、対照群は、 $100 \sim 700\text{mg/dl}$ 、平均 $316.7 \pm 170.8\text{mg/dl}$ であり、溶血性黄疸例では、この5倍程度であつた。ついで、黒色胆石例、対照群の順で、「コ」系石第1群では、対照群の $1/2$ 、「ビ」石灰石群ではさらに低値を示した。

グルコ糖酸量と $\beta$ -G活性値の関係についてみると、対照群、黒色胆石例、溶血性黄疸例では、グルコ糖酸量多く、 $\beta$ -G活性はきわめて低値であつた。「コ」系石群では、グルコ糖酸量は一般に低値で、pH 4.6 の $\beta$ -G活性は高値を示し、しかも一般にグルコ糖酸量多ければ、 $\beta$ -G活性低く、グルコ糖酸量少なければ、 $\beta$ -G活性が高い傾向がみられた。「ビ」石灰石群では、グルコ糖酸量は最低値で、 $\beta$ -G活性はpH 6.8 で高活性を示した。しかし、両値の間に、「コ」系石でみたとき傾向はみられなかつた。

グルコ糖酸量と総ビリルビン量との関係についてみると、対照群では、両者の間に明らかな、正相関が認められた。「コ」系石群、「ビ」石灰石群では、かかる相関は認められなかつた。

これらの実験結果から、「ビ」石灰石群以外の各群では、グルコ糖酸量が多ければ、 $\beta$ -G活性低値を示し、逆にグルコ糖酸量が少なければ、 $\beta$ -G活性が高値を示す傾向がうかがわれた。この事実は、グルコ糖酸として測定されたグルコ糖酸-1,4-ラクトンが、 $\beta$ -G活性を阻害していることを示すものである。「ビ」石灰石群では、グルコ糖酸量と $\beta$ -G活性の間に相関はなかつた。これは個々の感染大腸菌の有する $\beta$ -G活性に強弱があることから当然のことと思われる。

## 結 語

1. グルコ糖酸量は、対照群、「コ」結石群、「ビ」石灰石群では、対照群が $200.7 \pm 140.5 \mu\text{g/ml}$ ともつとも多く、「コ」系石第1群は、その $1/2$ 量、「ビ」石灰石群は $1/5$ 量であつた。また白色胆汁を主とする「コ」系石第2群は、「ビ」石灰石群とほぼ同値を示した。黒色胆石例は、対照群とほぼ等しく、溶血性黄疸例では、対照群の3倍以上の高値を示した。

2.  $\beta$ -G活性は、「ビ」石灰石群が、細菌性 $\beta$ -G活性至適pHに近いpH 6.8で、高活性を示し、他の疾患群では、臓器性 $\beta$ -Gの至適pHに近いpH 4.6で高活性を認めた。また、その活性値は、対照群、黒色胆石例および溶血性黄疸例できわめて低かつた。

3. 総ビリルビン量に関しては、溶血性黄疸例、黒色胆石例、対照群にその量多く、「コ」系石第1群、「ビ」石灰石群の順に低値であつた。

4. グルコ糖酸量と $\beta$ -G活性の関係は、対照群、「ビ」石灰石群以外の結石群、溶血性黄疸例、無石良性胆道疾患例、悪性閉塞性黄疸例のいずれも、グルコ糖酸量の多い例では、 $\beta$ -G活性は低く、グルコ糖酸量が少ない例では、 $\beta$ -G活性の高い傾向がうかがわれた。「ビ」石灰石群では、このような傾向はみられなかつた。これは感染大腸菌の $\beta$ -G活性強度の差によるものと考えられる。

5. グルコ糖酸量と総ビリルビン量は、対照群では、 $|r| = 0.90$ と明らかな正相関が認められた。溶血性黄疸例、黒色胆石例でも、このような傾向は認められた。しかし、他の疾患群では、このような傾向は認められなかつた。

6. 以上の成績から、グルコ糖酸として測定されたグルコ糖酸-1,4-ラクトンは、胆汁中の $\beta$ -G活性阻害の主因子であるものと推定された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

ビリルビン石灰石(以下「ビ」石灰石)の生成には、胆汁中ビリルビン・グルクロナイドを水解する細菌性 $\beta$ -グルクロニダーゼ(以下 $\beta$ -G)が重要な役割を演じていることが明らかになってきた。一方松代は、本酵素の特異的阻害物質として知られているグルコ糖酸-1,4-ラク톤を、正常胆汁中に証明し、ついでそれをグルコ糖酸として定量することにも成功した。しかし、胆石症例あるいは他の疾患時における胆汁中のグルコ糖酸量に関して、その変動を明らかにする必要がある。そこで著者は、胃潰瘍、胃癌例の胆嚢胆汁を対照とし、コレステリン系結石群(以下「コ」系石群)、「ビ」石灰石群を主とし、その他の各種肝胆道疾患群について、グルコ糖酸量、 $\beta$ -G活性、総ビリルビン量を測定し、これらのあいだの関係についても検討を加えている。なお「コ」系石群は総ビリルビン量 $60\text{ mg/dl}$ 以上の群を第1群、主として白色胆汁を呈した群を第2群とした。

検索結果としては、グルコ糖酸量では、対照群は結石群に比して高値で、「コ」系石第1群は対照群の $1/2$ 量、「ビ」石灰石群と「コ」系石第2群では、対照群のほぼ $1/5$ 量で、最も低値であることが判明した。また $\beta$ -G活性については、対照群では殆んどが認められなかつた程度であるのに対し、「ビ」石灰石群では、細菌に由来すると思われる $\text{pH}6.8$ で活性高く、他の疾患群は、臓器性由来と考えられる $\text{pH}4.6$ でむしろ高値であつた。またグルコ糖酸量と $\beta$ -G活性の関係をみると、対照群、「ビ」石灰石以外の結石群、溶血性黄疸例、無石良性胆道疾患例、悪性閉塞性黄疸例のいずれも、グルコ糖酸量の多い例では、 $\beta$ -G活性低く、グルコ糖酸量の少ない例では、 $\beta$ -G活性は高い傾向がみられた。「ビ」石灰石群ではこのような傾向はみられず、これは大腸菌の $\beta$ -G活性強度の差によるものと考えられる。

このことより、著者はグルコ糖酸-1,4-ラクトンによつて $\beta$ -G性が強く阻害されると結論している。またビリルビン量では、対照群は結石群に比し高値であつた。しかもグルコ糖酸量と総ビリルビン量の関係をみると、対照群、黒色胆石例、溶血性黄疸例では、正の相関を示した。しかし他の結石群では、相関を示さなかつた。このことは、胆道系が正常の場合、ビリルビン濃度が上昇するほど、グルコ糖酸も増加することを示している。ビリルビン濃度は食餌によつて変動するので、グルコ糖酸すなわちグルコ糖酸-1,4-ラクトンも同時に変動するものと推定される。

これらの事実から、グルコ糖酸-1,4-ラク톤は、 $\beta$ -G活性阻害の主要な物質であると考えられ、著者は、胆石ことに「ビ」石灰石生成の研究上に貴重な見解を提示した。

よつて本論文は学位を授与するに値する論文であるとみとめる。